가로규격(mm)	세로규격(mm)	원료약품(pt)	본문(pt)	컬러
160	480	7	7	Black

중외제약 | 전문의약품

소비자중심
공정거래위원회

의약품 분류번호	219
기타의 순환계용약	

리바로하이®정 2|80|5mg 2|160|5mg 2|160|10mg 4|80|5mg 4|160|5mg 4|160|10mg

(피타바스타틴칼슘수화물, 발사르탄, 암로디핀베실산염)

2266210

원료약품의 분량

■ 리바로하이정 2/80/5mg : 1정 중
- 유효성분 : 피타바스타틴칼슘수화물(JP)···2.205mg(피타바스타틴칼슘으로서 2mg), 발사르탄(USP)···80.0mg, 암로디핀베실산염(USP)···6.94mg(암로디핀으로서 5mg)
- 첨가제(동물유래) : 스테아르산마그네슘(소-우지, 돼지-돈지), 유당수화물(소-우유)
- 기타첨가제 : 경질무수규산, 미결정셀룰로오스, 산화마그네슘, 오파드라이분홍색(03B640078), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 크로스포비돈, 히프로멜로오스

■ 리바로하이정 2/160/5mg : 1정 중
- 유효성분 : 피타바스타틴칼슘수화물(JP)···2.205mg(피타바스타틴칼슘으로서 2mg), 발사르탄(USP)···160.0mg, 암로디핀베실산염(USP)···6.94mg(암로디핀으로서 5mg)
- 첨가제(동물유래) : 스테아르산마그네슘(소-우지, 돼지-돈지), 유당수화물(소-우유)
- 기타첨가제 : 경질무수규산, 미결정셀룰로오스, 산화마그네슘, 오파드라이노란색(03B620030), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 크로스포비돈, 히프로멜로오스

■ 리바로하이정 2/160/10mg : 1정 중
- 유효성분 : 피타바스타틴칼슘수화물(JP)···2.205mg(피타바스타틴칼슘으로서 2mg), 발사르탄(USP)···160.0mg, 암로디핀베실산염(USP)···13.87mg(암로디핀으로서 10mg)
- 첨가제(동물유래) : 스테아르산마그네슘(소-우지, 돼지-돈지), 유당수화물(소-우유)
- 기타첨가제 : 경질무수규산, 미결정셀룰로오스, 산화마그네슘, 오파드라이분홍색(03B640078), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 크로스포비돈, 히프로멜로오스

■ 리바로하이정 4/80/5mg : 1정 중
- 유효성분 : 피타바스타틴칼슘수화물(JP)···4.409mg(피타바스타틴칼슘으로서 4mg), 발사르탄(USP)···80.0mg, 암로디핀베실산염(USP)···6.94mg(암로디핀으로서 5mg)
- 첨가제(동물유래) : 스테아르산마그네슘(소-우지, 돼지-돈지), 유당수화물(소-우유)
- 기타첨가제 : 경질무수규산, 미결정셀룰로오스, 산화마그네슘, 오파드라이분홍색(03B54445), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 크로스포비돈, 히프로멜로오스

■ 리바로하이정 4/160/5mg : 1정 중
- 유효성분 : 피타바스타틴칼슘수화물(JP)···4.409mg(피타바스타틴칼슘으로서 4mg), 발사르탄(USP)···160.0mg, 암로디핀베실산염(USP)···6.94mg(암로디핀으로서 5mg)
- 첨가제(동물유래) : 스테아르산마그네슘(소-우지, 돼지-돈지), 유당수화물(소-우유)
- 기타첨가제 : 경질무수규산, 미결정셀룰로오스, 산화마그네슘, 오파드라이노란색(03B62479), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 크로스포비돈, 히프로멜로오스

■ 리바로하이정 4/160/10mg : 1정 중
- 유효성분 : 피타바스타틴칼슘수화물(JP)···4.409mg(피타바스타틴칼슘으로서 4mg), 발사르탄(USP)···160.0mg, 암로디핀베실산염(USP)···13.87mg(암로디핀으로서 10mg)
- 첨가제(동물유래) : 스테아르산마그네슘(소-우지, 돼지-돈지), 유당수화물(소-우유)
- 기타첨가제 : 경질무수규산, 미결정셀룰로오스, 산화마그네슘, 오파드라이분홍색(03B54445), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 크로스포비돈, 히프로멜로오스

성상

■ 리바로하이정 2/80/5mg : 연한 보라색의 원형 필름코팅정
■ 리바로하이정 2/160/5mg : 연한 노랑색의 타원형 필름코팅정
■ 리바로하이정 2/160/10mg : 연한 보라색의 타원형 필름코팅정
■ 리바로하이정 4/80/5mg : 진한 분홍색의 원형 필름코팅정
■ 리바로하이정 4/160/5mg : 진한 노랑색의 타원형 필름코팅정
■ 리바로하이정 4/160/10mg : 진한 분홍색의 타원형 필름코팅정

효능·효과

■ 이 약은 암로디핀/발사르탄 복합제와 피타바스타틴을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.
- 암로디핀/발사르탄 복합제 : 암로디핀 또는 발사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압
- 피타바스타틴 : 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형, Fredrickson type IIa) 및 혼합형 이상지질혈증 환자(Fredrickson type IIb)의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백 및 트리글리세라이드치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤을 증가시키는 식이요법의 보조제

용법·용량

■ 이 약은 1일 1회 1정을 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침 식전)에 복용하는 것이 권장된다. 이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 암로디핀/발사르탄 복합제 및 피타바스타틴의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 한다.
암로디핀/발사르탄 복합제와 피타바스타틴 단일제를 병용으로 복용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.
- 암로디핀/발사르탄 복합제
  암로디핀/발사르탄 복합제를 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀 또는 발사르탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 암로디핀/발사르탄 복합제로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.
  - 5/80밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 발사르탄 80밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
  - 5/160밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 발사르탄 160밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
  - 10/160밀리그램 : 암로디핀 10밀리그램 또는 발사르탄 160밀리그램 단독요법 또는 5/160밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

  신장애 환자 : 경증 및 중등도의 신장애 환자(creatinine clearance 10mL/min이상)인 경우 용량조절이 필요치 않으나, 중증의 신장애 환자(creatinine clearance 10mL/min 미만) 및 투석환자는 암로디핀/발사르탄 복합제를 투여하지 않는다. 중등도 신장애 환자인 경우, 칼륨 수치 및 크레아티닌에 대한 모니터링이 권장된다.
  간장애 환자 : 경도 및 중등도 간장애 환자의 경우 발사르탄 1일 투여량은 80mg을 초과해서는 안 된다. 중증의 간장애, 담즙성 간경화, 담도폐쇄·담즙 분비정지 환자에게 암로디핀/발사르탄 복합제를 투여하지 않는다.
  65세 이상의 고령자 : 용량 증량시 주의해야 한다.
- 피타바스타틴
  이 약을 투여전 및 투여중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 해야 한다.
  성인의 경우 통상 초회용량으로 피타바스타틴칼슘으로서 1회 1~2밀리그램을 1일 1회 복용한다. LDL-콜레스테롤치의 저하효과가 충분하지 않은 경우 1일 최대 4밀리그램까지 증량할 수 있다. LDL-콜레스테롤치, 치료목표 및 환자의 반응에 따라 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 용량을 적절히 증감하며, 이약의 치료효과는 지속적인 투여로 유지된다.

사용상의 주의사항

1. 경고 : 임신 2, 3기인 임부에 레닌-안지오텐신 체계에 직접 작용하는 약물 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지 유발할 수 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다. ('2. 다음의 환자에는 투여하지 말 것', '7. 임부 및 수유부에 대한 투여'항 참조)

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것
1) 이 약의 구성성분 및 디히드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자
2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
3) 중증의 간장애, 담관성 간경화, 담도폐쇄·담즙분비정지, 담즙정체 환자
4) 활동성 간질환 환자 또는 원인이 밝혀지지 않은 아미노전이효소수치의 지속적 상승이 있는 환자
5) 중증의 신장애환자(크레아티닌 청소율 10mL/min 미만)(사용경험이 없음)
6) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73㎡)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용
7) 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE 억제제 혹은 안지오텐신 II 수용체 길항제 치료시 혈관부종의 병력이 있는 환자
8) 원발성 고알도스테론 혈증 환자(원발성 고알도스테론 혈증 환자는 레닌-안지오텐신-알도스테론계가 활성화되지 않기 때문에 이 약을 투여하지 않는다.)
9) 중증의 대동맥판협착증 환자
10) 쇼크 환자
11) 근병증환자
12) 사이클로스포린 병용투여 환자
13) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 나트륨 및/또는 체액 부족 환자 : 위약 비교 임상시험에서 암로디핀/발사르탄 복합제를 투여 받은 단순 고혈압 환자 중 0.4%에서 과도한 저혈압이 관찰되었다. 안지오텐신 수용체 길항제 (ARB 길항제)를 복용하고 있는 레닌-안지오텐신 체계가 활성화된 환자(예. 고용량의 이뇨제를 복용하고 있는 체액 및/또는 나트륨 부족 환자)에서, 증후성 저혈압이 발생할 수 있다. 이 약 투여 전 이러한 상태를 보정하거나 투여 시작 시 면밀한 의학적 관찰을 권장한다.
이 약 복용 시 저혈압이 발생하면, 환자를 반듯이 눕히고 필요하면 생리식염수를 정맥 주사로 점적 주입한다. 혈압이 안정된 후에 치료를 계속할 수 있다.
2) 고칼륨혈증 환자 : 이 약과 칼륨보조제, 칼륨보존이뇨제, 칼륨을 함유한 식염 대용물 또는 칼륨 수치를 상승시킬 수 있는 다른 약물(예. 헤파린)과 병용 시에는 주의하여야 하며, 빈번히 칼륨 수치를 모니터링 해야 한다.
3) 신장 동맥 협착 환자 : 이 약은 발사르탄에 의해 양측성 또는 편측 신동맥 협착이 있는 환자 또는 협착증이 일어난 단신증 환자에서 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌(creatinine)을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링이 권장된다.
4) 신장 이식 환자 : 최근 신장이식을 받은 환자에서 이 약의 안전한 사용을 입증할 수 있는 자료가 없다.
5) 신기능에 관한 임상검사치에 이상이 확인된 환자의 경우 피브레이트계 약물(예, 겜피브로질, 베자피브레이트 등), 니코틴산등과 병용투여시 횡문근 융해 및 이에 수반되는 급격한 신기능 악화가 나타날 수 있으므로 주의하고 특히 피브레이트계 약물과의 병용투여는 피하는 것이 바람직하다.
6) 신장애 또는 그 병력이 있는 환자(다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 신장애 환자에서 횡문근 융해의 발현이 높게 나타날 수 있으며, 횡문근 융해로 인하여 급격한 신기능악화가 나타날 수 있다.)
7) 혈관부종 : 발사르탄을 투여 받은 환자에서 기도폐쇄 및/또는 얼굴, 입술 및 혀의 부기를 일으키는 혈관부종(후두와 성문의 부기 포함)이 보고되었다. 이러한 환자 중 일부는 ACE저해제와 같은 다른 약물 투여로 인해 혈관부종이 유발된 경험이 있었다. 이 약 투여시 혈관 부종이 나타나면 투여를 즉시 중단하여야 하며, 재투여해서는 안된다.
8) 심부전 또는 심근경색 후 환자 : 일반적으로 암로디핀과 같은 칼슘채널 길항제를 중증의 울혈성 심부전환자(NYHA 분류 III 또는 IV 단계)에게 사용시 주의가 필요하다. NYHA 분류 III 또는 IV 단계의 비허혈성 원인의 심부전 환자를 대상으로 한 위약-대조 시험(PRIASE-2)에서, 암로디핀은 위약에 비해 심부전의 악화를 명확히 감소시킴에도 불구하고 폐부종의 증가와 관련이 있는 것으로 보고되었다.
신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론(renin-angiotensin-aldosterone) 체계의 활성에 의존하는 환자(예, 중증의 심부전)에게 안지오텐신-전환효소 저해제(ACE 저해제)또는 안지오텐신 수용체 길항제의 투여는 소변감소증 및/또는 진행성 고질소혈증 및 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사망과 관련이 있다. 심부전 또는 심근 경색 발생 후 환자에 대한 평가에는 신기능 평가를 항상 포함해야 한다.
9) 급성 심근 경색 환자 : 칼슘채널차단제(예,암로디핀)의 투여를 시작하거나 용량을 증량한 환자(특히, 중증의 폐쇄성 관상동맥질환자)에서 협심증 또는 급성 심근 경색의 발현빈도, 유병기간 또는 중증도의 증가가 드물게 보고되었다.
10) 대동맥판막 및 승모판 협착, 폐쇄성 비대심장근육병증 환자 : 다른 모든 혈관이완제와 마찬가지로, 대동맥 또는 승모판 막폐쇄증 또는 폐쇄성 비대심장근육병증 환자에서 암로디핀 투여시 특별한 주의가 필요하다.
11) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단 : 발사르탄을 포함한 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE 저해제 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.
12) 경증~중등도 간장애 환자 또는 그 병력이 있는 환자(피타바스타틴칼슘은 주로 간에서 대사되어 작용하므로 간장애를 악화시킬 수 있다. 경증 및 중등도의 간장애 환자에 대한 발사르탄 1일 투여량은 80mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다.)
13) 알코올 과다섭취 환자
14) 피브레이트계 약물(예, 겜피브로질, 베자피브레이트 등) 및 니코틴산등을 투여중인 환자 (횡문근융해증이 나타나기 쉽다.)
15) 갑상선 기능 저하증 환자, 유전적 근육질환 또는 그 가족력이 있는 환자, 약물에 의한 근장해 병력이 있는 환자
16) 고령자
17) 중증의 저혈압 환자
18) 허혈 심장병, 허혈 심장혈관 질환, 뇌혈관 장애 환자(과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌혈류 부전으로 인한 뇌졸중을 일으킬 수 있다.)
19) 혈액투석 중인 환자, 엄격한 염분 제한요법(low-salt therapy) 중에 있는 환자(저용량부터 투여하기 시작하고 증량을 하는 경우에는 환자 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 행해야 한다.)
20) 수술 전 24시간 이내의 환자
21) 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증 환자(같은 종류 또는 다른 종류의 스타틴계 약물을 투여했을 때 재발한 사례가 보고되었다.)

4. 이상반응
1) 암로디핀/발사르탄/피타바스타틴 복합제
이 약에 대한 안전성은 고혈압과 이상지질혈증을 모두 가지고 있는 환자 155명에게 8주간 암로디핀/발사르탄 복합제 및 피타바스타틴 병용투여(54명) 또는 암로디핀/발사르탄 복합제(49명) 또는 발사르탄 및 피타바스타틴 병용(52명) 투여한 무작위배정, 이중눈가림 3상 임상시험에서 평가되었다.
암로디핀/발사르탄 복합제 및 피타바스타틴 병용투여군(54명)에서 시험약과의 인과관계 여부에 관계없이 보고된 이상반응은 다음과 같다.

[표1] 시험군(n=54)에서 발현된 이상반응

발현부위	발현빈도
	흔하게(≥ 1/100, <1/10)
감염	COVID-19, 비인두염
전신 장애 및 투여부위 병태	전신 부종*, 말초 부종
임상검사	혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가*
신경계 이상	두통*
피부 및 피하조직 이상	가려움
귀 및 미로이상	돌발성 난청
위장관 이상	장 협착
* 보고된 이상반응 중 시험자가 약물과 관련 있다고 판단한 이상반응	

2) 개개 주성분에 대한 추가정보
비록 이 약을 투여한 임상시험 및 시판후 경험에서 관찰되지 않았더라도, 이전에 각각의 성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다.
(1)암로디핀
약물과의 인과관계와 상관없이 암로디핀 임상시험에서 보고된 이상반응은 [표2]와 같다.

[표2] 암로디핀 단독투여시 발생한 이상반응

발현부위	발현빈도	발현증상
눈의 이상	흔하지 않게	복시
혈액 및 림프계 이상	매우 드물게	혈소판감소증, 백혈구 감소증
면역계 이상	매우 드물게	알러지 반응
대사 및 영양 이상	매우 드물게	고혈당증
정신계 이상	흔하지 않게	불면증, 감정변화
신경계 이상	흔하지 않게	떨림, 감각저하, 미각이상
	매우 드물게	말초 신경병, 과다근육긴장증
심장 이상	매우 드물게	부정맥, 서맥, 심방세동, 심실성 빈맥, 심근경색
혈관 이상	매우 드물게	혈관염
호흡기, 흉부 및 종격 이상	흔하지 않게	호흡곤란, 비염
위장관 이상	흔하지 않게	구토, 소화불량
	매우 드물게	췌장염, 위염, 잇몸증식
간담도계 이상	매우 드물게	간염, 황달
피부 및 피하조직 이상	흔하지 않게	탈모증, 자색반증, 피부 탈색, 광과민반응
	매우 드물게	혈관부종, 두드러기, 다형홍반, 스티븐 존슨 증후군
근골격 및 연조직 이상	흔하지 않게	근육통
신장 및 방광 이상	흔하지 않게	배뇨장애, 야뇨증
생식기 및 유방 이상	흔하지 않게	여성유방증
전신 이상 및 투여부위	흔하지 않게	통증, 권태감, 가슴통증
임상검사	흔하지 않게	체중감소, 체중 증가
	매우 드물게	간 효소 증가(대부분 담즙정체와 관련)

시판 후 사용시 여성형 유방이 드물게 보고되었으나, 암로디핀과의 인과관계는 명확하지 않다. 또한 황달 및 간 효소 상승 (대부분 담즙분비장애 또는 간염과 일치함)이 암로디핀 투여와 관련 있는 것으로 보고되었으며, 일부의 경우는 입원이 필요할 만큼 심각하였다. 백혈구감소증, 혈소판감소증, 정신적 장애, 탈락 피부염, 스티븐스 존슨 증후군, 광민감성 반응, 독성 표피 괴사 용해가 보고되었다(빈도불명).
추가적인 안전성 정보는 암로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.
(2)발사르탄

[표3] 발사르탄 단독투여시 발생한 약물이상반응

발현부위	발현빈도	발현증상
혈액 및 림프계	알려지지 않음	헤모글로빈 감소, 헤마토크릿 감소, 호중구 감소, 혈소판 감소
면역계	알려지지 않음	혈청병을 포함한 과민증
대사 및 영양	알려지지 않음	혈청 칼륨 증가
혈관	알려지지 않음	혈관염
간 및 담도	알려지지 않음	간기능 수치(혈청 빌리루빈 포함) 상승
피부 및 피하조직	알려지지 않음	혈관부종, 수포성 피부염
근골격계 및 연결조직	알려지지 않음	근육통
신장 및 비뇨기계	알려지지 않음	신부전 및 신손상, 혈청 크레아티닌 상승

약물과의 인과관계와 상관없이 임상시험 동안에 다음과 같은 증상이 보고되었다: 불면, 성욕 저하, 인두염, 비염, 부비동염, 상기도감염, 바이러스 감염
시판 후 사용시 장 혈관 부종이 보고되었다(매우 드물게).
추가적인 안전성 정보는 발사르탄 단일제 허가사항을 참조한다.
(3) 피타바스타틴
임상시험에서, 886례 중 197례(22.2%)에서 이상반응이 나타났다. 자타각증상 이상반응은 50례(5.6%)이며 주된 증상은 복통, 발진, 권태감, 마비, 가려움증 등이었다. 임상검사치와 관련된 이상반응은 167례(18.8%)이며 주요한 것은 γ-GT상승, 혈장 크레아틴포스포키나제(CPK) 수치상승, 혈청 ALT(GPT) 상승, 혈청 AST(GOT) 상승 등이었다(일본승인시). 일본의 사용성적조사에 의해 안전성 보고 대상 20,002례 중 1,210례(6.0%)에서 이상반응이 인정되었다.
국내 임상시험 수행결과 총단백(Total protein)상승 1례가 추가로 보고되었다.
- 횡문근 융해(빈도불명) : 근육통, 무력감, CPK 증가, 혈액 및 소변 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 횡문근 융해가 나타나고, 이에 수반되는 급성 신부전증 등의 중증의 신장애가 나타날 수 있는 바 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다. 이 약을 포함하여 스타틴 계열 약물 사용에 따라 나타나는 횡문근 융해로 인한 사망 사례가 드물게 보고되었다.
- 근병증(Myopathy, 빈도불명) : 근병증이 나타날 수 있으므로 광범위한 근육통, 근육압통 및 현저한 CPK 수치상승이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.
- 간 기능 장애, 황달(0.1%미만) : AST(GOT), ALT(GPT)의 현저한 상승 등을 수반하는 간기능 장애, 황달이 일어날 수 있으므로 정기적인 간기능 검사 등의 관찰을 충분히 행하고 이상이 확인될 경우에는 이 약의 투여를 중지하고 적절한 조치를 취해야 한다.
- 혈소판 감소(빈도불명) : 혈소판 감소가 나타날 수 있으므로 혈액검사 등의 관찰을 충분히 행하고 이상이 확인될 경우에는 투여를 중지하고 적절한 조치를 취해야 한다.
- 과민 증상 : 드물게 두드러기가 나타나고, 때때로 발진, 가려움증 등의 증상이 일어날 수 있고 홍반, 혈관부종이 일어날 수 있으므로 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.
- 간장 : 드물게 빌리루빈 상승, 콜린에스테라제 증가가 일어나고, 때때로 AST(GOT)상승, ALT(GPT)상승, γ-GT상승, ALP상승, LDH상승이 나타날 수 있으므로, 관찰을 충분히 하고 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.
- 정신신경계 : 드물게 경직, 졸림, 불면이 나타나며, 때때로 두통, 머리 무거움, 경직, 마비, 어지러움이 나타날 수 있다.
- 소화기계 : 드물게 구갈, 소화 불량, 복통, 복부 팽만감, 변비, 구내염, 구토, 식욕 부진, 설염이 나타나고, 때때로 구역, 위 불편감, 설사가 나타날 수 있다.
- 혈액계 : 드물게 혈소판 감소, 과립구 수 감소, 백혈구 감소, 호산구 수 증가, 백혈구 증가, 글로불린 증가, 쿰스시험(Coombs test) 양성화가 나타나며, 때때로 빈혈이 일어날 수 있다.
- 신장 : 드물게 빈뇨, BUN 증가, 혈청 크레아티닌 상승이 나타날 수 있다.
- 내분비계 : 드물게 알도스테론 감소, 알도스테론 증가, ACTH(부신피질자극호르몬) 증가, 코르티솔(Cortisol) 증가가 나타나며 때때로 테스토스테론 감소가 일어날 수 있다.
- 근육 : 드물게 근육 경련, 혈액 미오글로빈 증가가 나타나며 때때로 CPK 증가, 근육 통증, 무력감이 나타날 수 있다. 횡문근 융해의 전구 증상 가능성이 있으므로 관찰을 충분히 하고 필요에 따라 투여를 중지한다.
- 기타 : 드물게 두근거림, 피로, 피부 통증, 화끈거림, 관절통, 부종, 시야 흐림, 광시증(flash vision), 난청, 소변 잠혈, 뇨산치 상승, 혈청 칼륨 및 인의 상승, 미각 이상, 착색뇨가 나타나며, 때때로 생활 권태감, ANA(항핵항체) 양성이 일어날 수 있다. 빈도는 알 수 없으나 탈모가 보고된 바 있다.

- 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.
  - 신경정신계 : 수면 장애(불면 및 악몽 포함), 기억 상실, 우울
  - 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적인 사례
  - 비뇨생식기계 : 성 기능 이상
  - 내분비계 : 당뇨병 빈도는 위험인자 존재여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9mmol/L, BMI>30kg/㎡, 중성지방수치 상승, 고혈압)
  - 근골격계 및 결합조직 장애 : 면역 매개 괴사성 근병증
- 국내 시판 후 조사결과 : 국내에서 재심사를 위해 6년 동안 5,659명의 환자를 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.14%(234명/5,659명, 315건)로 보고되었다.

① 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 2.19%(124명/5,659명, 171건)로, ALT 증가 0.76%(43명/5,659명, 43건), 저색소성 빈혈 0.44%(25명/5,659명, 25건), AST증가 0.42%(24명/5,659명, 24건), CPK 증가 0.16%(9명/5,659명, 9건), 근육통 0.12%(7명/5,659명, 7건)순으로 보고되었다. 그 밖에 보고된 약물유해반응을 신체기관별로 구분하면 다음과 같다.
- 전신 : 얼굴 부종, 부종, 팔 부종, 과민성
- 신경계 : 두통, 어지러움, 피부 저림
- 정신계 : 불면, 수면 장애, 식욕 상실
- 순환계 : 혈압 상승, 흉부 불편감
- 근골격계 : 무력증
- 위장관계 : 복통, 소화 불량, 구갈, 변비, 구역
- 간담도계 : 감마 GT 증가
- 대사 및 영양 : LDH 증가, ALP 증가
- 피부 및 부속기관 : 가려움증, 두드러기
- 혈액 : 혈소판감소증
- 요로계 : 혈액 크레아티닌 증가, BUN 증가

② 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 0.74%(42명/5,659명, 46건)이었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 혈압 상승 0.07%(4명/5,659명, 4건), 피부 저림 및 흉부 불편감 각각 0.02%(1명/5,659명, 1건)이었다.
③ 신장애 환자에서 유해사례 발현율이 14.01%(44명/314명, 62건)으로 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 10.83% (34명/314명, 45건)이었고 저색소성 빈혈이 6.37%(20명/314명, 20건)로 높게 관찰되었다.
④ 시판 후 조사 기간동안 보고된 자발보고에서 횡문근 융해가 1명에서 보고되었다.

5. 일반적 주의
1) 운전 및 기계조작시 주의 : 운전 및 기계사용에 미치는 영향에 대한 임상시험은 수행되지 않았다. 운전 및 기계사용시 간헐적으로 어지러움 및 피로가 나타날 수 있음을 고려해야 한다. 다른 항고혈압제와 마찬가지로 운전이나 기계류를 조작할 때는 특별히 주의한다.
2) 암로디핀
(1)심부전환자에 대한 투여 : 허혈성 병인이 없는 NYHA III, IV등급의 심부전환자에 대한 암로디핀의 장기간, 위약대조시험(PRAISE-2)에서 암로디핀은 위약과 비교시 심부전의 악화율에 유의적인 차이가 없음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관이 있었다.
(2)간기능 손상환자에 대한 투여 : 모든 칼슘 antagonist와 마찬가지로 암로디핀의 반감기는 간 부전 환자에서 길어졌으며, 이들 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다. 그러므로, 이런 환자들은 주의하여 투여한다.
(3)혈장농도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 완만한 혈압강하작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈압강하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.
(4)효과발현이 천천히 나타나므로 응급 치료를 요하는 불안정형협심증에는 효과를 기대할 수 없다.
3) 발사르탄
(1)발사르탄의 투여에 의해 처음 투여 후 일시적인 급격한 혈압강하(실신 및 의식 소실 등을 동반)를 일으킬 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 또한 특히 다음 환자에서는 저용량에서 투여를 시작하고 증량하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.
① 혈액 투석중인 환자
② 이뇨제를 투여중인 환자(특히 심한 나트륨 부족 혹은 체액 부족 환자에서는 드물게 증상관련 저혈압이 발생할 수 있으므로 주의한다.)
③ 엄격한 염분 제한 중인 환자
(2)고용량의 이뇨제를 복용하여 심한 나트륨 고갈이나 체액 고갈이 있는 환자의 경우 발사르탄 투여 초기에 드물게 저혈압 현상이 나타날 수 있다. 발사르탄 투여 전 이러한 나트륨 및 체액의 고갈은 이뇨제 용량을 감소하는 등의 방법으로 보정해야 한다. 저혈압이 발생한 경우 환자를 반듯한 자세로 눕히고 필요하다면 생리식염 주사액을 점적주입한다. 혈압이 안정된 후 약물투여를 계속한다.
(3)신장 동맥 협착 환자 : 2차 편측 신동맥 협착을 수반하는 신혈관성 고혈압 환자 12명에 대한 발사르탄의 단기 투여 시 신장의 혈액 동력학, 혈청 크레아티닌, BUN의 유의성 있는 변화는 유도되지 않았다. 그러나 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물을 양측성 또는 편측 신동맥 협착증이 있는 환자에 투여한 경우 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링이 권장된다. 양측성 또는 편측 신동맥 협착 환자에서는 신혈류량의 감소와 사구체 여과압의 저하에 의해 급속하게 신기능을 악화시킬 우려가 있으므로 치료가 부득이하다고 판단되는 경우를 제외하고는 투여를 피한다.
(4)경증 및 중등도의 간장애 환자에 대한 발사르탄의 1일 투여량은 80 mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 발사르탄 대부분 미변화체로서 담즙으로 배설되며 담도폐쇄 환자에서는 낮은 제거율을 나타내었으므로 이러한 환자에는 사용하지 않는다. 경증에서 중등도 간장애 환자에게 발사르탄 투여시 혈장 농도가 건강한 성인에 비해 약 2배 상승하는 것으로 보고된 바 있다.
(5)발사르탄을 투여 받는 심부전 또는 심근경색 발생 후의 환자는 주로 혈압이 감소하지만 지속적인 저혈압 증세 때문에 치료를 중단할 필요는 없다. 심부전 환자 또는 심근경색이 발생한 후 환자의 치료 개시 시 주의해야 한다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계 저해 결과, 민감한 환자에서 신기능 변화가 예상된다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 의존하는 중증의 심부전 환자에게 ACE억제제와 안지오텐신II수용체 길항제로 치료하는 것은 소변감소증 및/또는 진행성 고질소혈증 및 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사망과 관련 있다. 유사한 결과들이 발사르탄에서도 보고된 적 있다. 심부전 또는 심근경색 발생 후 환자에 대한 평가에는 신기능 평가를 항상 포함해야 한다.
심부전 환자에서 ACE억제제, 베타차단제 그리고 발사르탄의 3중요법은 권장되지 않는다. 베타차단제와 ACE억제제를 동시 투여하면 심부전으로 인한 이환율과 사망률이 증가하기 때문이다.
몇몇 심부전 환자에서 BUN, 크레아티닌 및 칼륨 수치의 증가가 관찰되었다. 이러한 현상은 주로 경미하고 일시적이며, 기존에 신손상을 지니고 있던 환자들에서 나타날 가능성이 높다. 발사르탄 및/또는 이뇨제의 용량 감소 및 투약 중단을 고려해야 한다.
(6)고칼륨혈증 환자에서는 고칼륨혈증을 악화시킬 우려가 있으므로 치료가 불가피하다고 판단되는 경우를 제외하고 투여를 피한다. 또한 신장기능장애, 당뇨병 등에 의해 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자에서는 고칼륨혈증을 발현시킬 수 있으므로 혈청 칼륨치에 주의한다.
(7)최근 신장이식을 실시한 환자에 대해서는 사용경험이 없다.
(8)안지오텐신 II 수용체 길항제 투여 환자에게서 장 혈관 부종이 보고되었다. 이들 환자는 복통, 오심, 구토, 설사 증상을 나타냈다. 증상은 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여 중단 후 해소되었다. 장 혈관 부종으로 진단된 경우, 투여를 중단하고 증상이 완전히 해소될 때까지 적절한 모니터링을 실시해야 한다.
4) 피타바스타틴
(1)이 약은 고콜레스테롤혈증이 주증상인 고지혈증에 유효하므로 투여전에 충분한 검사를 실시하여 고콜레스테롤혈증임을 확인한 후에 투여를 고려한다.
(2)투여 전에 미리 식이요법을 실시하고 운동요법이나 고혈압·흡연 등 허혈성 심질환의 위험인자에 대한 경감 등도 고려한다.
(3)투여 중에 혈중지질치를 정기적으로 검사하고, 치료에 대한 반응이 인정되지 않는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.
(4)간장애가 있는 성인 환자에게 투여할 경우에는 개시투여량을 1일 1밀리그램으로 하고 최대투여량은 1일 2밀리그램으로 한다.
(5)이 약은 투여량의 증가에 따라 횡문근 융해와 관련된 유해반응이 발현될 수 있으므로 4밀리그램까지 증량할 경우 CK 증가, 미오글로빈뇨, 근병증 및 무력감 등과 같은 횡문근 융해 전구증상에 주의해야 한다.
(6)아미노전이효소수치가 상승할 수 있으므로 투여전 및 투여중 간기능 검사를 실시해야 한다. 간기능검사는 투여개시일로부터 12주 이내에 1회 이상, 그 이후에는 정기적(6개월에 1회 등)으로 실시한다. 혈청 아미노전이효소수치가 상승하는 환자에 대해서는 특히 주의하고 간기능검사를 신속하게 자주 실시한다.
(7)골격근 : 다른 HMG-CoA 환원효소저해제의 투여가 드물게 근육염 유발과 관련이 있다는 보고가 있으므로 근육염의 임상적 증후나 CPK치 상승이 있는 경우에는 투여를 중지하는 것이 바람직하다.
(8)이 약은 Fredrickson typeI, III, IV, V형에 대하여 연구된 바 없다.
(9)기능적 LDL 수용체 결핍인 동형접합 가족형 고콜레스테롤 혈증에 대하여 연구된 바 없다.
(10) 간질성 폐 질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐 질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 양상으로는 호흡 곤란, 마른 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발전이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.
(11) 당뇨병 : 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴 제제의 혈관성 위험성 감소효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9mmol/L, BMI>30kg/㎡, 중성 지방 증가, 고혈압)들은 진료지침에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 한다.
(12) 면역 매개 괴사성 근병증 : 스타틴 사용과 관련된 자가면역 근육병증인 면역 매개 괴사성 근병증이 보고되었다. 면역 매개 괴사성 근병증은 근위근 약화 및 혈중 CPK의 증가가 나타나며 스타틴 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속된다. 또한 근육 생검에서 유의한 감염을 동반하지 않는 괴사성 근육병증을 보이며 면역억제제 투여 시 증상이 개선된다.
(13) 드물게 스타틴계 약물이 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증을 유발하거나 악화시킬 수 있다. 이 약은 이러한 상태의 환자에게 주의해서 사용해야 한다. 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증이 유발되거나 악화된 경우 투여를 중단해야 한다.

6. 상호작용
암로디핀 10mg, 발사르탄 160mg, 피타바스타틴 4mg을 건강한 지원자에 투여하여 실시한 약물상호작용시험에서 약동학적 약물상호 작용이 관찰되지 않았다.
다른 약물들과 암로디핀/발사르탄/피타바스타틴 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.
1) 암로디핀
(1)심바스타틴 : 암로디핀 10mg과 심바스타틴 80mg의 다회용량 병용투여는 심바스타틴 단독투여시와 비교하여 심바스타틴의 노출을 77%정도 증가시켰다. 암로디핀을 투여받는 환자에서 심바스타틴의 1일 최대 투여용량은 20mg이다.
(2)CYP3A4 저해제 : 고령자에서 암로디핀 5mg과 딜티아젬 1일 180mg을 복합투여한 경우에 암로디핀의 전신 노출이 57%까지 증가하였다. 강력한 CYP3A4 저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)의 경우 암로디핀의 혈중 농도를 딜티아젬 보다 더 많이 증가시킬 수 있으므로 암로디핀은 CYP3A4저해제와 병용 투여시 주의하여 투여한다.
(3)CYP3A4 유도제 : CYP3A4 유도제(예, 리팜피신, 세인트존스 워트)와의 병용투여는 암로디핀의 혈장농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.
(4)기타 : 암로디핀 단독투여시, 티아지드계 이뇨제, 알파-차단제, 베타-차단제, 안지오텐신 전환 효소 저해제(Angiotensin converting enzyme inhibitor), 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 디곡신, 와파린, 아토르바스타틴, 실데나필, 알루미늄/마그네슘(제산제), 시메티딘, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제, 에탄올(알코올), 사이클로스포린과 병용시 안전하였다.
(5)자몽주스 : 자몽주스와 병용투여 시 CYP3A4 저해로 인해 암로디핀의 노출이 증가할 수 있다. 그러나, 20명의 건강한 지원자에 240mL의 자몽주스와 암로디핀 10mg의 단회 경구투여 시 암로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
(6)타크로리무스 : 이 약과 병용투여 시 타크로리무스의 혈중농도 증가 위험이 있으므로 타크로리무스로 치료받는 환자에게 이 약 투여 시 타크로리무스의 혈중농도를 모니터링하고, 타크로리무스의 투여량을 적절히 조절하여 타크로리무스 독성을 피하도록 해야 한다.
(7)추가적인 약물상호작용 정보는 암로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.
2) 발사르탄
(1)안지오텐신 수용체 차단제, ACE 저해제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 발사르탄과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등증~중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73㎡)에게 발사르탄과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.
(2)칼륨 : 칼륨 보조제, 칼륨보존 이뇨제, 칼륨을 함유한 식염대용 물 또는 칼륨 수치를 상승시킬 수 있는 다른 약물(예. 헤파린)과 병용 시에는 주의하여야 하며, 빈번히 칼륨 수치를 모니터링 해야 한다.
(3)비스테로이드성 소염제(NSAIDs) : 안지오텐신II 수용체 길항제가 NSAIDs(예, 항염증요법으로 아스피린, COX-2 저해제)와 동시에 투여되었을 때 항고혈압 효과가 감소할 수 있다. 특히, 고령 환자, 체액이 부족한 환자(이뇨제 투여환자 포함), 또는 신장기능이 저하되어 있는 환자의 경우 신장기능 악화의 위험성을 증가시킬 수 있다. 그러므로 NSAIDs를 투여하고 있는 환자에게 발사르탄 투여를 시작하거나 투여 방법을 변경할 때에는 신장기능의 모니터링이 권장된다.
(4)리튬 : 리튬제제와 ACE 억제제 또는 안지오텐신II 수용체 길항제의 병용투여로 혈청 리튬 농도 및 독성의 가역적 증가가 보고되었다. 따라서 병용투여를 하는 동안 혈청 리튬 농도의 모니터링이 권장된다. 만약 티아지드계 이뇨제가 추가 사용될 경우에는 리튬 독성의 위험이 증가할 수 있다.
(5)전달제(transporters) : 사람의 간 조직을 가지고 한 in vitro 연구 결과에서 발사르탄이 간 흡수 전달체 OATP1B1과 간 유출 전달체 MRP2의 기질임을 보여 주었다. 흡수 전달체 저해제(리팜피신, 사이클로스포린) 또는 유출 전달체 억제제(리토나비어)와의 병용투여는 발사르탄의 전신 노출을 증가시킬 수 있다.
(6)발사르탄 단독투여 시, 다음의 약들과 임상적으로 유의한 약물 상호작용이 관찰되지 않았다 : 시메티딘, 와파린, 푸로세미드, 디곡신, 아테놀올, 인도메타신, 히드로클로로티아지드, 암로디핀, 글리벤클라미드와의 상호작용에 대한 임상시험이 있었다.
3) 피타바스타틴
이 약은 CYP450에 의해 거의 대사되지 않는다.(CYP2C9에 의해 약간 대사된다.)
(1)사이클로스포린에 의해 이 약의 혈중 농도가 상승(C_{max} 6.6배, AUC 4.6배)하여 급격한 신기능악화를 수반하는 횡문근 융해 등의 중대한 이상반응이 발현하기 쉬우므로 사이클로스포린과 병용투여해서는 안된다.
(2)신기능에 관한 임상검사치에 이상이 있는 환자에서는 피브레이트계 약물(예, 베자피브레이트 등)과 병용투여시 급격한 신기능악화를 수반하는 횡문근 융해가 나타나기 쉬우므로 병용투여는 피하는 것이 바람직하다. 치료상 부득이하다고 판단하여 병용투여하였을 경우 자각증상(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈중 및 소변 미오글로빈 증가 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능의 악화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.
(3)피브레이트계 약물(예, 겜피브로질, 베자피브레이트 등)과 병용투여시 신장애 유무에 관계없이 급격한 신기능 악화를 수반하는 횡문근 융해가 보고되고 있으므로 병용투여시 주의하여야 하며, 자각증상(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈 중 및 소변 중 미오글로빈 증가 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능의 악화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.
(4)니코틴산과 병용시 신장애가 있는 경우 급격한 신기능 악화를 수반하는 횡문근 융해가 나타나기 쉬우므로 병용투여시 주의하여야 하며 자각증상(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈 중 및 소변 미오글로빈 증가 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능의 악화를 나타내는 경우에는 즉각 투여를 중지하여야 한다.
(5)콜레스티라민과 병용에 의해 이 약의 흡수가 저해되어 혈중 농도가 저하할 가능성이 있기 때문에 콜레스티라민의 투여 후 충분한 간격을 두고 이 약을 투여하는 것이 바람직하다.
(6)에리스로마이신과 병용투여시 급격한 신기능 악화를 수반하는 횡문근 융해가 나타날 수 있다. 자각 증상(근육통, 무력감) 발현, CPK 상승, 혈중 및 소변 미오글로빈 증가 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능 악화를 보인 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.
(7)리팜피신과 병용시 이 약의 C_{max}가 2.0배, AUC가 1.3배로 상승했다는 보고가 있다.
(8)피타바스타틴과 푸시딘산의 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 다른 스타틴계열 약물과 마찬가지로, 시판 후 사용경험에서 스타틴과 푸시딘산을 병용했을 때 횡문근 융해를 포함하여 근육 관련 이상반응들이 보고된 바 있다. 따라서 피타바스타틴과 푸시딘산의 병용은 권장되지 않는다. 가능하다면 피타바스타틴의 투여를 일시적으로 중단하는 것이 권장되고, 투여가 불가피하다면 면밀한 모니터링을 해야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
임신 및 수유부에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 또는 수유중에 사용하면 안된다.
1) 임부
(1)암로디핀/발사르탄 복합제
안지오텐신 II 길항제의 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 배제할 수 없다. 안지오텐신 전환효소 저해제(레닌-안지오텐신-알도스테론 체계(RAAS)에 작용하는 특수한 약물군)를 임신 2기 및 3기에 복용한 임부에게서 발달중인 태자에 대한 손상과 사망이 보고된 바 있다. 그리고 임신 1기에 ACE 저해제의 사용은 태아 기형의 잠재적 위험성과 관련이 있다. 발사르탄을 우발적으로 복용한 임부에서 자연유산, 양수과소증, 신생아 신기능이상이 보고된 바 있다. RAAS에 직접 작용하는 다른 약물과 같이, 이 약도 임신 중 또는 임신을 할 계획이 있는 경우에 사용해서는 안 된다. 의사는 임신할 가능성이 있는 여성에게 RAAS에 작용하는 약물을 처방할 때에 임신 중 이러한 약물의 잠재적 위험성에 대해 설명해주어야 한다. 이 약 치료 중 임신이 확인되면, 가능한 빨리 이 약을 중단해야 한다.
(2)피타바스타틴
HMG-CoA 환원효소 저해제는 태아발육에 필수적인 콜레스테롤의 생합성을 감소시켜 태아에게 심각한 영향을 미칠 수 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 투여하지 않는다. 또한 이 약 투여중 임신이 되었을 경우에는 즉시 투여를 중지하고 태아에 대한 총체적 위험을 고려한다.
2) 수유부
발사르탄은 랫드의 모유로 이행되는 것이 확인되었고, 암로디핀은 사람 모유중으로 이행된다고 보고된 바 있다. 따라서 수유중에는 이 약을 투여하지 않고, 부득이 복용중인 수유부는 수유를 중단해야 한다.
3) 생식 가능성이 있는 남성 및 여성
이 약 및 각각의 단일제에서 생식능에 대한 임상연구는 없었다. 이 약에 대한 생식능에 대한 비임상자료는 없지만, 발사르탄 및 암로디핀 각각의 성분으로 실시한 비임상시험에서 생식능에 대한 영향을 나타내지 않았다.

8. 소아에 대한 투여
만18세 이하의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여
1) 이 약을 고령자에 투여시 용량 조절이 필요하지 않으나, 일부 고령자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없으므로 주의하여 투여한다. 75세 이상의 고령자의 경우, 암로디핀의 청소율이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 증량한다.
2) 고령자인 경우에는 일반적으로 과도한 혈압강하는 뇌경색 등이 일어날 우려가 있어 바람직하지 않다고 보기 때문에, 저용량으로부터 투여를 시작하는 등, 환자 상태를 관찰하면서 신중하게 투여해야 한다. 고령자에 대한 약물동태시험에서 발사르탄의 혈중농도가 비고령자에 비해 높은 것으로 나타났다. 고령자에서 피타바스타틴칼슘에 의해 횡문근 융해가 나타나기 쉽다는 보고가 있다.

10. 임상검사치에의 영향
1) 발사르탄/암로디핀을 투여 받은 고혈압 환자 중 검사수치가 기저치에서 명백하게 변한 환자는 매우 적었다. 암로디핀/발사르탄 병용군(5.5%) 및 발사르탄 단독투여군(5.5%)에서는 위약투여군(4.5%) 보다 높은 혈중요소질소(BUN)을 나타냈다.
2) 발사르탄 투여시 때때로 간기능 검사치의 상승이 보고되었으나 이 약을 투여하는 본태성 고혈압 환자에 대해 특별한 임상검사치의 모니터링이 필요한 정도는 아니다.

11. 과량투여시의 처치
이 약을 과량 복용한 경험은 없다. 각 단일제의 과량 투여에 대한 경험은 다음과 같다.
1) 암로디핀 : 심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 쇽상태에 이르게 되거나 쇽이 일어나는 치명적인 결과가 초래되었다고 보고되었다. 건강한 지원자에게 암로디핀 10mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 약용탄 (activated charcoal)을 투여하였을 때 암로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었다. 일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있다. 이 약의 과량투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링하고, 사지의 위치를 몸체보다 높게 유지하여 혈액등과 같은 순환체액 및 뇨배설량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조요법을 필요로 한다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관긴장력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘채널저해제의 효과를 반전시키는데 칼슘글루콘산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 암로디핀은 단백결합율이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다.
암로디핀 과다 투여 시 비-심인성 폐부종이 드물게 보고되었다. 이는 지연 발생할 수 있으며(복용 24~48시간 후), 환기 보조가 필요할 수 있다. 관류 및 심박출량 유지를 위한 조기 소생 조치(체액과부하 포함)가 촉진 요인이 될 수도 있다.
2) 발사르탄 : 발사르탄의 과량투여에 대한 경험은 없으나 현저한 저혈압, 의식 저하, 순환 허탈 및 쇼크, 빈맥, 부교감신경 자극에 의한 서맥이 예측된다. 복용직후라면 구토를 유도하거나 약용탄을 투여하고 그 외에는 생리식염 주사액을 정맥 내에 주입한다. 만일 저혈압이 발생하면 바로 누운 자세를 취하게 하고 혈액량 교정을 해야 한다. 혈액투석은 도움이 되지 않는다.

12. 보관 및 취급상의 주의
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

13. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
(1)암로디핀 : 칼슘채널차단제(CCB, calcium channel blocker) 계열 고혈압 치료제로서, 심근 및 혈관 평활근 표면에 있는 칼슘 이온 채널을 막아 혈관 평활근을 이완시키고, 신장의 수입 세동맥을 이완시켜 사구체 여과율을 증가시킴으로써 이뇨작용을 유발하여 혈압 강하 효과를 나타낸다.
(2)발사르탄 : 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB, angiotensin II receptor blocker) 계열 성분으로, 강력한 혈관수축 물질인 angiotensin II 수용체를 선택적, 경쟁적으로 길항함으로써 혈중 레닌(renin) 농도 증가를 야기, 정맥을 이완시켜 혈압 강하효과를 나타낸다.
(3)피타바스타틴 : 3-hydroxy-3 methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) 환원효소 저해제로 이는 콜레스테롤 생합성의 초기 속도 조절단계에서 HMG-CoA가 메바로네이트 (mevalonate)로 전환되는 것을 촉매하는 역할을 하는 HMG-CoA 환원효소를 저해하는 약물이다.
2) 약동학적 정보
(1)이 약(암로디핀/발사르탄/피타바스타틴)과 기허가된 의약품(암로디핀/발사르탄 복합제와 피타바스타틴 단일제) 병용투여의 안전성 및 약동학적 특성을 비교하기 위한 시험이 2편 수행되었다. 3제 복합제 또는 기허가된 의약품으로서 암로디핀/발사르탄 10/160mg과 피타바스타틴 4mg(시험 1) 또는 2mg (시험 2)을 각 시험당 총 46명의 건강한 성인에게 공복시 단회투여하였다(2×4 교차시험). 혈중 암로디핀, 발사르탄, 피타바스타틴 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교평가하였을 때, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 의약품동등성 범위 내에 있었다.
(2)암로디핀, 발사르탄, 피타바스타틴의 약동학적 약물상호작용 및 안전성 평가를 위한 시험이 1편 수행되었다. 총 29명의 건강한 성인이 참여하였으며, 피타바스타틴 4mg, 발사르탄 160mg 병용투여 7일간, 암로디핀 10mg을 10일간, 피타바스타틴 4mg, 발사르탄 160mg, 암로디핀 10mg 병용투여 10일간 복용하였다. 시험 결과 임상적 의의가 있는 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다.
3) 임상시험 정보
고혈압과 이상지질혈증을 모두 가지고 있는 환자 155명을 대상으로 8주 동안 시험군[발사르탄/암로디핀 160/10mg 복합제 및 피타바스타틴 4mg 병용투여(54명)] 또는 발사르탄/암로디핀 160/10mg 복합제 (49명) 또는 발사르탄 160mg 및 피타바스타틴 4mg 병용투여(52명) 투여의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 무작위 배정, 이중 눈가림, 평행군 시험이 1편 수행되었다.
임상시험 참여에 적격한 시험대상자는 Visit 2 이전 최소 4주 이상(fibrate의 경우 6주 이상) 항고혈압제 및 지질조절제 휴약기 및 Visit 3 이전 최소 4주 이상 발사르탄 160mg 도입기(run-in period)를 진행한 후, 임상시험용 의약품을 8주간 투여하였다.
공동 일차 유효성 평가변수로서, 발사르탄 160mg과 피타바스타틴 4mg 병용 투여군과 비교한 시험군의 베이스라인 대비 msSBP 변화량 및 발사르탄/암로디핀 160/10mg 복합제 투여군과 비교한 시험군의 베이스라인 대비 LDL-C 변화율을 평가하였다.
베이스라인 대비 8주 시점의 msSBP 변화량은 시험군 -22.060±2.774mmHg, 발사르탄 160mg과 피타바스타틴 4mg 병용 투여군 -3.358±2.885mmHg이었으며, 두 군 간 msSBP 변화량 차이는 -18.702±2.822mmHg로 이는 통계적으로 유의하였다(p<0.0001).
베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율은 시험군 -38.254±3.667%, 발사르탄/암로디핀 160/10mg 복합제 투여군 -1.320±4.130 %이었으며, 두 군 간 LDL-C 수치 변화율 차이는 -36.934±3.472%로 이는 통계적으로 유의하였다(p<0.0001).
4) 독성시험 정보
(1)반복투여독성
랫드에서 시험물질(암로디핀/발사르탄/피타바스타틴)을 4주 및 13주간 경구 투여한 반복투여독성시험이 실시되었고, 각 단일 성분에서 알려지지 않은 새로운 독성학적 변화는 관찰되지 않았다.
(2)각 단일제에 대하여 알려진 독성시험 정보는 다음과 같다.
① 암로디핀 : 인체에 대한 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫드에서 분만지연 및 연장이 나타난 것 외에 동물에 있어서 생식독성은 증명되지 않았다.
② 발사르탄 : 임신기간의 마지막 3개월 및 수유기에 600mg/kg/day를 투여한 랫드의 자손에서 생존율 감소와 신체발달의 약간 지연됨이 관찰되었다.
랫드의 수태능시험에서 체표면적(mg/㎡)에 기초한 사람 최대권장용량(MRHD)의 약 6배인 200mg/kg/day까지 경구 투여시 수컷 또는 암컷 랫드의 생식능력에 영향을 끼치지 않는 것으로 관찰되었다.
마우스, 랫드, 토끼에 대한 배태자 발생시험에서 600mg/kg/day를 투여한 랫드 및 10mg/kg/day를 투여한 토끼에게서 모체 독성과 연관된 태자독성이 관찰되었다. 이 용량은 체표면적(mg/㎡)에 기초한 사람 최대 권장용량의 각각 18배 및 0.6배이다(60kg 환자에 대하여 320mg/day 경구 용량 가정 시). 600mg/kg/day까지 투여한 마우스에서는 모체 독성 또는 태자 독성의 증거가 없었으며, 이 용량은 체표면적(mg/㎡)에 기초한 사람 최대 권장용량의 9배이다.
③ 피타바스타틴 : 개의 경구 투여시험(3mg/kg/일 이상을 3개월, 1mg/kg/일 이상을 12개월간)에서 백내장의 발현이 나타났다. 또한, 다른 동물(랫트, 원숭이)에서는 나타나지 않았다.

저장방법

■ 실온(1~30℃)보관, 기밀용기

포장단위

■ 30정/피티피(6정/피티피×5)

첨부문서 작성연월일

2025.09.12
- 이 첨부문서 작성연월일 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.jw-pharma.co.kr)에서 확인하실 수 있습니다.

교환 및 제품문의

- 본 의약품은 엄격한 품질관리를 통한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나, 변질·부패 또는 오손된 제품 등은 약국 등의 개설자에 한하여 교환하여 드립니다. 또한 제품에 관한 문의사항이 있으시면 연락주십시오. **연락처 : 소비자상담 1588-2675 / 080-090-6777(수신자부담)**
- 본 약제 투약 또는 복용 후 부작용(이상사례)이 발생한 경우 한국의약품안전관리원**(1644-6223, 14-3330)**으로 문의 및 보고하여 주시고, 동일기관에 의약품 부작용 피해구제 신청을 하실 수 있습니다.

제조판매자 중외제약
제이더블유중외제약(주)
충남 당진시 송악읍 한진1길 56

리바로하이정설명서-2509-A